

Aus dem Strahleninstitut / -Klinik der
Freien Universität Berlin am Städt. Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Heinz Oeser

ÜBER DEN WERT QUALITATIVER HIRNDURCHBLUTUNGSMESSUNGEN
MIT RADIOAKTIVEN SUBSTANZEN.
METHODIK UND MÖGLICHE FEHLERQUELLEN.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Klaus Tornow

aus Luckenwalde

1969

Aus dem Strahleninstitut / - Klinik der Freien
Universität Berlin am Städt. Krankenhaus Westend.
Direktor : Professor Dr. med. Heinz O e s e r

ÜBER DEN WERT QUALITATIVER HIRNDURCHBLUTUNGSMESSUN-
GEN MIT RADIOAKTIVEN SUBSTANZEN . METHODIK UND MÖG-
LICHE FEHLERQUELLEN.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Tornow , Klaus
aus Luckenwalde

Dekan: Professor Dr.med. Hans Heinz N a u m a n n

Referent: Professor Dr.med. Sigurd W e n d e

Korreferent: Professor Dr.med. Heinz O e s e r



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 27.1.1969

Inhaltsübersicht

- I. Einleitung
- II. Anatomie und Physiologie des intracraniellen Gefäßsystems
- III. Pathophysiologie der Hirndurchblutungsstörungen
 - 1. Bei der cerebro-vasculären Insuffizienz
 - 2. Bei der intracraniellen Drucksteigerung
- IV. Bisherige Meßmethoden zur Bestimmung der Hirndurchblutung
 - 1. Die cerebrale Angiographie
 - 2. Die Farbstoff-Verdünnungsmethode
 - 3. Die Durchblutungsmessung mit der Stickoxydulmethode
 - 4. Die Hirndurchblutungsmessung mit radioaktiven Substanzen
 - a) Die quantitativen Untersuchungen und Methodik
 - b) Die qualitativen Untersuchungen und Methodik
- V. Eigene Methodik und Krankengut
- VI. Auswertung
- VII. Mögliche Fehlerquellen
 - 1. Die Art der radioaktiven Substanz
 - 2. Die Art der Applikation und Fehlerquellen durch Verdünnungskurven
 - 3. Mögliche Fehlerquellen durch Einstrahlung von " Fremd "-Aktivität
- VIII. Diskussion und Interpretation der Ergebnisse
- IX. Zusammenfassung
- X. Literaturverzeichnis

Digitized by the Internet Archive
in 2026

ÜBER DEN WERT QUALITATIVER HIRNDURCHBLUTUNGSMESSUNGEN
MIT RADIOAKTIVEN SUBSTANZEN. METHODIK UND MÖGLICHE
FEHLERQUELLEN.

I. Einleitung

Das Problem der cerebralen Durchblutungsmessung ist bis heute noch nicht befriedigend gelöst. Im Gegensatz zu den Kreislaufzeiten der extracraniellen Gefäßabschnitte ist die Bestimmung der cerebralen Zirkulationszeit durch ihre besonderen physiologisch-anatomischen Gegebenheiten erschwert. Die ersten brauchbaren Meßmethoden wurden vor 40 Jahren entwickelt. Die 1927 von MONIZ eingeführte cerebrale Angiographie erlaubte eine Beurteilung des cerebralen Blutdurchflusses. WOLF und BLUMGART führten 1929 tierexperimentelle Versuche mit radioaktiven Isotopen (Radium-C) zur Bestimmung der cerebralen Zirkulationszeit durch. Beim Menschen berichteten erstmals NYLIN (1953) und EICHHORN (1955) über Methoden zur Bestimmung der Hirndurchblutungszeit mittels radioaktiver Substanzen. In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Methoden zur Erfassung des Hirnminutenvolumens, der Hirndurchblutungsgröße, der Gesamtdurchblutungszeit des Gehirns und der cerebralen Kreislaufzeit durch Verwendung von radioaktiven Substanzen entwickelt.

Bei einem Teil der Methoden ist der Patient durch die notwendige Punktion zuführender oder abführender extracranieller Gefäße einer erheblichen Belastung unterworfen. Die routinemäßige Anwendung wird dadurch eingeschränkt.

Von einigen Autoren, u.a. BIRKMAYER (1960), BELL (1962) und WILCKE (1963, 1966) wurde eine Meßtechnik angegeben, bei der nach intravenöser Injektion der radioaktiven Substanz über 2 extracraniell angelegte Detektoren eine Bestimmung der cerebralen Durchblutungszeit möglich ist. Durch diese Untersuchungsmethode war eine nicht belastende wertvolle Ergänzung der klinischen Diagnostik möglich. Es konnten damit besonders cerebrale Durchblutungsstörungen erfasst werden.

In Anlehnung an die von WILCKE, BIRKMAYER, BELL und EICHHORN beschriebenen Untersuchungen mit radioaktiven Substanzen wurden eigene Messungen durchgeführt. Die Meßergebnisse wurden nach zwei unterschiedlichen Methoden ausgewertet.

II. Anatomie und Physiologie des intracraniellen Gefäßsystems

Somatische, psychische und geistige Leistungen sind an die Intaktheit des Parenchymstoffwechsels und des cerebralen Kreislaufes gebunden. Der Kreislauf ist von dem morphologischen Zustand der Gefäße und deren vasomotorischer Regulation abhängig.

Nur die größeren Arterien der Schädelbasis entsprechen in ihrem histologischen Aufbau den Arterien der Körperperipherie. Bei allen anderen intracraniellen Gefäßen sind anatomisch-histologisch zum Teil erhebliche Unterschiede nachweisbar. Bei den Arterien ist die *Elastica interna* stärker, die *Muskularis* weniger ausgebildet. Eine auffallend geringe *Capillarisation* wird durch eine beschleunigte Durchströmung kompensiert. Die Venen sind dünnwandig, Venenklappen fehlen.

Alle Hirngefäße dringen von der äußeren Oberfläche oder vom Hirnstamm radiär in die Hirnsubstanz ein. Benachbarte Gefäße sind durch zahlreiche Anastomosen verbunden (*Circulus Willisii*, meningeale Anastomosen, ringförmige Anastomosen in der Pia und Querverbindungen der Arteriolen und Venolen im Bereich der Hirnrinde).

Die Innervation der Hirngefäße ist teils sensibel, teils motorisch. Der *Carotissinus* dient als Pufferstation zur Aufrechterhaltung eines konstanten Niveaus der Hirndurchblutung.

Im Gegensatz zu allen anderen Gefäßen besitzen die Hirngefäße eine metabolisch und vasa gesteuerte Eigenregulation der Durchblutung. Ein wichtiger Regulator für die Größe der Hirndurchblutung ist die arterielle Kohlensäure, die im Stoffwechselgebiet freigesetzt wird und sogar noch in ischiämischen Arealen die Hirngefäße erweitert. Die durchschnittliche cerebrale Durchblutung beträgt 54 cm^3 pro 100 g Gehirn/Minute bei 11,8 % des Herzminutenvolumens.

III. Pathophysiologie der Hirndurchblutungsstörungen

1. Bei der cerebro-vasculären Insuffizienz

Der Begriff der cerebro-vasculären Insuffizienz bezieht sich nicht allein auf die Störung der Hirndurchblutung, er enthält auch die Probleme des Stoffwechselbedarfs des Gehirns.

Zwischen dem 20. und 70. Lebensjahr kommt es (TÖNNIS und SCHIEFER 1959) ungefähr zu einer Verdoppelung des Arteriengewichtes. Es besteht eine gewisse Korrelation von Alter und Durchblutungsgröße.

Nach U. GOTTSTEIN (1965) liegt die Hirndurchblutungsgröße bei unbeeinflussten Hypo-, Normo- und Hypertonikern im gleichen Größenbereich, bedingt durch die Eigenregulation der glatten Hirngefäßmuskulatur. Bei einem niedrigen endovasalen Druck erweitern sich die Gefäße, während sie sich bei erhöhtem Druck verengern. So liegt der Gefäßwiderstand

bei der Hypotonie tief und bei der Hypertonie hoch.

Ein weiterer wichtiger Regulator für die Größe der Hirndurchblutung ist die arterielle Kohlensäure. Kein anderer Faktor führt zu einer so starken Gefäßerweiterung wie die lokale Einwirkung von CO_2 . Sie wird im Stoffwechsel frei, besonders in ischiämischen Arealen.

Bei Gefäßgesunden nimmt die Hirndurchblutung unter CO_2 -Atmung stark zu, jedoch kaum noch bei der cerebralen Arteriosklerose.

Die Voraussetzung der Vasodilatation ist also eine funktionierende Vasomotorik (GOTTSTEIN 1965).

Ebenfalls nach U.GOTTSTEIN (1962) nimmt die vasal und metabolisch gesteuerte Eigenregulation mit Zunahme von arteriosklerotischen Gefäßveränderungen ab. Bei der Arteriosclerosis cerebri tritt infolge des erhöhten Gefäßwiderstandes eine Herabsetzung der cerebralen Zirkulation ein. Diese Durchströmungsverlangsamung betrifft hauptsächlich die arterielle, weniger die capilläre und kaum noch die venöse Phase.

2. Bei der intracraniellen Drucksteigerung

Eine Zunahme des intracraniellen Drucks - durch eine Steigerung des Liquordrucks oder infolge eines Hirnödems - führt zu einer Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes, zu einer Minderung der Hirndurchblutung und zu einer Zirkulationsverlangsamung. Diese intracranielle Drucksteigerung wirkt sich vorwiegend an den capillären und venösen Abschnitten des intracraniellen Gefäßsystems aus (TÖNNIS 1959).

Die dadurch entstehende Senkung des arterio - venösen Druckgefälles bedingt eine allgemeine Zirkulationsverlangsamung , die jetzt auch die arterielle Phase betrifft.

IV. Bisherige Messmethoden zur Bestimmung der Hirndurchblutung

Gegenüber der Bestimmung der peripheren Kreislaufverhältnisse ist die Messung der Hirndurchblutung durch anatomische Besonderheiten erschwert , da das Gefäßgebiet des Gehirns von aussen schwer zugänglich ist.

Aus der Vielzahl der in den letzten Jahrzehnten entwickelten Methoden zur Bestimmung der Hirndurchblutung sollen die wichtigsten besprochen werden.

1. Die cerebrale Angiographie

Durch die 1927 von MONIZ eingeführte cerebrale Angiographie war erstmalig eine Beurteilung der cerebralen Gefäßwandbeschaffenheit und der Durchblutungsgeschwindigkeit möglich. MONIZ stellte bereits 1940 fest , dass die Zirkulationsgeschwindigkeit im Bereich der intracraniellen Gefässe wesentlich höher ist als in den Gefässen der übrigen Körperabschnitte. Mit der Einführung der Serienangiographie konnte neben der Gesamtzirkulation auch die Kreislaufzeit für die einzelnen Phasen der cerebralen Durchblutung bestimmt werden. VOGELSANG (1964) ermittelte nach seinen Untersuchungen

sowie denen von FROWEIN (1956) , WORINGER und Mitarb. (1956) und TÖNNIS u. SCHIEFER (1959) eine cerebrale Zirkulationszeit von 7,0 sec. - 10,0 sec. Dabei betrug die arterielle Phase etwa 3,0 sec. , die capilläre etwa 0,5 sec. und die venöse etwa 4,0 sec. - 6,0 sec. Zeiten, die über diesen Werten lagen , wurden von VOGELSANG (1964) als pathologisch angesehen. Diese Werte entsprachen allerdings in ihren absoluten Zahlen nicht völlig dem physiologischen Ablauf, da sie bis zu einem gewissen Grade von äusseren Faktoren (Kontrastmittelart , - menge und - konzentration, Injektionsgeschwindigkeit und Narkose) abhängig waren.

2. Die Farbstoff - Verdünnungsmethode

MAXWELL , GIBBS u. Mitarb. (1947) versuchten durch Injektion eines Farbstoffes (Evansblau) in die A. carotis und Konzentrationsmessungen in der Jugularvene die Hirndurchblutungszeit zu bestimmen. Die Streuungsbreite dieser Methode war jedoch erheblich, so dass diese Untersuchungen später wieder aufgegeben wurden. Die durchschnittliche cerebrale Zirkulationszeit betrug bei diesen Messungen 9,0 sec.

3. Die Durchblutungsmessung mit der Stickoxydulmethode

Die von KETY und SCHMIDT 1945 entwickelte gasanalytische Methode erlaubte erstmalig eine quantitative Bestimmung der Hirndurchblutung. Ihre Messung beruht auf dem Fickschen Prinzip der Minutenvolumenbestimmung , das besagt , dass die Durchblutungsgrösse eines Organs direkt proportional der Menge des von ihm aufgenommenen Sauerstoffs (O_2 - Verbrauch)

und umgekehrt proportional der arterio - venösen Sauerstoffdifferenz sei. Mit dieser Gleichung ist zunächst nur eine Bestimmung der arterio - venösen Sauerstoffdifferenz möglich. KETY u. SCHMIDT ersetzten einen Teil des Luftstickstoffes durch Stickoxydul und führten dem Körper ein Gasgemisch aus O_2 , N_2O und N_2 zu. Entsprechend seiner Löslichkeit geht das Stickoxydul in Blut und Gewebe über. Die Grösse der Durchblutung errechnet sich aus der Aufnahme des Gases im Gehirn und aus der arterio - venösen Stickoxydulldifferenz. Die Konzentration im arteriellen und im venösen Blut (A. femoralis und Bulbus jugularis) lässt zunächst deutliche Unterschiede erkennen. Arteriell wird rasch eine völlige Sättigung erreicht, während die Sättigung im venösen Blut langsamer erfolgt, da vom Hirngewebe eine gewisse Menge des Gases absorbiert wird. Je mehr N_2O - haltiges Blut das Hirngewebe durchströmt, um so schneller wird sich ein Gleichgewicht zwischen arterieller und cerebraler Gasspannung einstellen. Ist also die arterio - venöse N_2O - Differenz rasch ausgeglichen, so ist die Durchblutung gesteigert, dauert der Ausgleich aber länger, so besteht eine Durchblutungsverminderung.

Der von KETY u. SCHMIDT festgestellte mittlere Normalwert der Hirndurchblutung beträgt $54 \text{ cm}^3 / 100 \text{ g Hirngewebe} / \text{min.}$ bei einer Streubreite von $\pm 12 \text{ cm}^3$.

Ferner sind mit dieser Methode Aussagen über den Hirnstoffwechsel, wie über den Sauerstoff - und Glukoseverbrauch,

den respiratorischen Quotienten, die Abgabe von Milchsäure und Brenztraubensäure möglich.

BERNSMEIER und SIEMONS (1953) modifizierten die fortlaufenden Blutentnahmen durch kleine Synchronmotoren und konnten dadurch den Streubereich einengen.

4. Die Hirndurchblutungsmessungen mit radioaktiven Substanzen

Erstmalig haben WOLF und BLUMGART (1929) eine radioaktive Substanz (Radium C) zur Bestimmung der cerebralen Durchblutungszeit im Tierversuch bei einer Katze verwandt. Die Messung erfolgte zwischen der Halsschlagader und dem Ohr der gleichen Seite. Die Autoren erhielten eine durchschnittliche Zirkulationszeit von 6 sec.

Schon vorher (1927) zeigten BLUMGART und WEISS, daß mit einem radioaktiven Isotop (Radium C) nahezu über jedem Teil des Kreislaufsystems Geschwindigkeitsmessungen des Blutflusses durchgeführt werden können.

1953 begann NYLIN seine "Zirkulationsstudien" mit radioaktiven Substanzen bei Patienten mit cerebralen Erkrankungen.

Seitdem wurden eine Vielzahl von Methoden zur Bestimmung der Hirndurchblutung beim Menschen entwickelt, die teils quantitative, teils qualitative Aussagen über die Hirndurchblutung ermöglichten.

Bei den quantitativen Methoden handelt es sich um eine Messung des Hirnminutenvolumens und des Hirnblutvolumens.

Sie werden entweder nach dem Prinzip der Fremdgasmethode,

indem an Stelle des Fremdgasen ein leicht nachweisbares radioaktives Isotop verwendet wird, oder unter Benutzung extracraniell angelegter Detektoren, die den Durchfluß der Aktivität durch das Gehirn registrieren, berechnet (WILCKE 1966).

Bei den qualitativen Methoden handelt es sich um eine Messung der Kreislaufzeit. Durch extracraniell angelegte Detektoren über den unmittelbaren Zufluß- und Abflußbereichen des cerebralen Blutkreislaufes kann die cerebrale Kreislaufzeit ermittelt werden. Das Intervall zwischen den Maxima über dem Zufluß- und Abflußbereich ergibt die cerebrale Zirkulationszeit.

4 a) Die quantitativen Untersuchungen und Methodik

Da die quantitativen Methoden der Bestimmung der Hirndurchblutung nicht das Ziel dieser Untersuchungen sind, sollen hierzu nur die wichtigsten Arbeiten angeführt und kurz besprochen werden.

LASSEN und MUNCK (1955) verwandten in der Modifizierung der Stickoxydulmethode von KETY und SCHMIDT das radioaktive Gas Krypton (Kr^{85}) zur Bestimmung des Hirnminutenvolumens.

NYLIN (1955) injizierte radioaktiv markierte Erythrozyten in die A.carotis und erzielte durch fortlaufende Blutentnahmen aus der V.jugularis Verdünnungskurven, die eine Berechnung des Hirnminutenvolumens, des Hirnblutvolumens und der cerebralen Zirkulationszeit ermöglichten.

STEPHEN und THOMPSON (1961) errechneten den Blutvolumenindex der cerebralen Durchblutung aus einer Zeit - Konzentrationskurve nach intravenöser Applikation von radioaktiven Substanzen bei extracraniell angelegten Detektoren.

OLDENDORF und Mitarb. (1962) bestimmten die Hirndurchblutung quantitativ , indem sie den Durchfluss der Radioaktivität durch das Gehirn registrierten. Die Grösse des cerebralen Blutvolumens errechnete sich durch die Bestimmung des Gesamtvolumens sowie aus dem Verlauf der beiderseits parietal registrierten Aktivitätskurven.

NYLIN und Mitarb. (1962) injizierten die radioaktive Substanz in die A. carotis interna und erhielten bei fortlaufender Blutentnahme aus den Bulbi jugulares Verdünnungskurven, aus denen sie das cerebrale Blutvolumen berechneten.

LASSEN und Mitarb. (1963) injizierten Kr^{85} und Xe^{133} in die A. carotis. Die Gase Kr^{85} und Xe^{133} sind im Blut sehr schwer löslich. Durch die Lunge als Filter ist eine Rezirkulation nahezu ausgeschlossen. Die durch extracraniell angelegte Detektoren registrierten Aktivitäts - bzw. Clearancekurven ermöglichten eine Berechnung der cerebralen Durchblutung.

JOHNSON (1964) gab eine Formel zur Bestimmung der Hirndurchblutung an, die besagte , dass sich der Durchfluss F errechnen lässt , wenn die injizierte Dosis bekannt ist und die Zeit F vom Injektionsbeginn bis zur gleichmässigen Verteilung im arteriellen Blut bestimmt werden kann.

THOMPSON (1964) injizierte das radioaktive Isotop intravenös. Über einen seitlich zum Schädel und einen über dem Herzen angelegten Detektor errechnete er aus den registrierten Aktivitätskurven den sogenannten cerebralen Volumenindex.

HEDLUND und Mitarb. (1964) injizierten mit Cr^{51} markierte Erythrocyten in eine A. carotis und bestimmten durch fortlaufende Blutentnahmen aus den beiden Bulbi jugulares die Hirndurchblutung aufgrund der erhaltenen Verdünnungskurven.

SAPIRSTEIN (1965) injizierte 2 radioaktive Substanzen mit verschiedener Diffusionswirkung und bestimmte aus der Differenz der Konzentration der beiden Isotope im Gehirn das Hirnblutvolumen, die Hirndurchblutungszeit und das Hexminutenvolumen.

MARX und Mitarb. (1966) gaben eine neue Untersuchungsmethode zur Bestimmung eines regionalen Blutvolumens mit RISA (J - 131 Serumalbumin) an. Die radioaktive Substanz wurde intravenös injiziert. Über 2 biparietal angelegte Detektoren war die Bestimmung eines cerebralen Blutvolumenindex und des Durchflußäquivalents möglich.

HERRMANN (1966) injizierte o - J - Hippursäure - J 131 intravenös. Über 2 Weitwinkelkollimatoren , angelegt über dem Herz und seitlich am Schädel , wurde eine Messung von Isotopenverdünnungskurven zur Bestimmung der Hirndurchblutung

bei gestörter Hirn - Blut - Schranke vorgeschlagen.

Aus den registrierten Aktivitätskurven konnte das Minutenvolumen der erfaßten Hemisphäre und die Hirndurchblutungszeit berechnet werden.

4 b) Die qualitativen Untersuchungen und Methodik

EICHHORN (1959 , 1960 , 1966) injizierte die radioaktive Substanz (P^{32}) intravenös. Über einen Detektor am Confluens sinuum wird eine Aktivitätskurve registriert. Etwa 8 sec. - 11 sec. nach der Injektion steigt diese Kurve steil an.

Der Anstiegsbeginn der Kurve wird als arterielle Phase bezeichnet. Im Anstiegsschenkel wird eine kurze Unterbrechung, ein Knick , als " Capillarknick " bezeichnet und der Capillarphase zugeordnet. Im Moment des venösen Zusammenflusses im Confluens sinuum erreicht die Kurve ihr Maximum.

Aus dem Kurvenverlauf wurde die arterielle Phase mit 2,0 sec. - 3,5 sec., die capilläre Phase mit 1,0 sec. - 1,5 sec. und die venöse Phase mit durchschnittlich 4,0 sec. berechnet. Bei Patienten mit einer cerebro - vasculären Erkrankung änderte sich der Kurventypus, die arterielle Phase war verlängert.

BIRKMAYER und Mitarb. (1960, 1962 und 1965) sowie HAWLICZEK und Mitarb. (1960) injizierten P^{32} und RISA (J^{131} - Serumalbumin) intravenös. Ein Detektor wurde über der A. carotis, ein weiterer sagittal zum Confluens sinuum angelegt. Die Differenz vom Aktivitätsmaximum der über der A. carotis abgeleiteten Kurve zum Aktivitätsmaximum der über dem Confluens sinuum abgeleiteten Kurve wurde berechnet und als Maß für die cerebrale Zirkulationszeit angesehen.

Normalerweise betrug diese cerebrale Zirkulationszeit 8,5 sec. - 13,0 sec., bei cerebro-vasculären Erkrankungen 12,8 sec. - 16,0 sec. Die Zeitspanne vom Injektionsbeginn bis zum Aktivitätsmaximum über dem Confluens sinuum betrug normalerweise 15,0 sec. - 20,0 sec.

IGATA (1962) befolgte die Meßanordnungen von EICHHORN (1959). Dabei konnte er einen von EICHHORN beschriebenen sogenannten Capillarknick nicht nachweisen. Die Zeit vom Anstiegsbeginn der Kurve bis zum Aktivitätsmaximum über dem Confluens sinuum betrug normalerweise 4,6 sec. - 12,1 sec., durchschnittlich 8,7 sec., bei Patienten mit cerebro-vasculären Erkrankungen durchschnittlich 9,5 sec.

FEDORUK und Mitarb. (1960) injizierten intravenös RISA (J^{131} - Serumalbumin). Ein Detektor wurde über der A. carotis, ein weiterer streng seitlich parietal an die Schädelkalotte angelegt. Die zeitliche Differenz zwischen dem Auftreten der beiden Aktivitätsmaxima, die als cerebrale Zirkulationszeit bezeichnet wurde, betrug normalerweise 8,5 sec. - 12,0 sec.

LJUNGGREN und Mitarb. (1961) injizierten mit Cr^{51} markierte Erythrozyten und registrierten über einen in der oberen Halsgegend angelegten Detektor sowohl den Durchfluß der Aktivität durch die Halsarterien zum Gehirn als auch den Abfluß der Aktivität durch die Jugularvenen. Die Zirkulationszeit vom Maximum der Carotis-Aktivität bis zum Maximum der Jugularis-Aktivität betrug normalerweise 7,0 sec. - 11,0 sec., bei Patienten mit einer cerebro-vasculären Erkrankung 15,1 sec. - 19,1 sec.

NYLIN und Mitarb. (1962) injizierten mit $\text{Cr } ^{51}$ markierte Erythrocyten intravenös. Durch fortlaufende und gleichzeitige Blutentnahmen aus einer A. carotis und beiden Bulbi jugulares wurde die cerebrale Zirkulationszeit bestimmt. Sie betrug normalerweise 7,0 sec. - 10,0 sec. , durchschnittlich 8,5 sec.

BELL und Mitarb. (1962 , 1964) injizierten $\text{Hg } ^{203}$ Neohydrin und RISA (J 131 - Serumalbumin) intravenös. Es wurde je ein Detektor über der A. carotis und dem Confluens sinuum angelegt. Aus der Lage der Maxima beider Aktivitätskurven errechnete sich die cerebrale Zirkulationszeit. Sie betrug normalerweise 8,0 sec., bei Patienten mit einer cerebro - vasculären Erkrankung 10,0 sec. - 13,0 sec. und bei Patienten mit einer intracraniellen Raumforderung bis zu 20,0 sec.

OLDENDORF und Mitarb. (1962 , 1965) injizierten o - J - Hippursäure - J 131 intravenös. 2 biparietal angelegte Detektoren waren so angeordnet , dass sie bereits den Durchfluss einer radioaktiven Substanz im Endabschnitt der A. carotis beiderseits erfassen konnten. Etwa 7 sec. nach der Injektion kam es zu einem steilen Kurvenanstieg. Die Registrierung der Hauptkonzentrationsmenge der radioaktiven Substanz entsprach dem Maximum der Aktivitätskurve, die anschliessend wieder abfiel. Der Wendepunkt im Kurvenanstieg sollte den Höhepunkt der Aktivitätsrate der radioaktiven Substanz in den intracraniellen Kreislauf , der Wendepunkt im Kurvenabfall den Höhepunkt der Austrittsrate der radioaktiven Substanz aus dem intracraniellen Kreislauf entsprechen. Aus dem Abstand dieser

beiden Wendepunkte wurde die cerebrale Zirkulationszeit berechnet. Sie betrug normalerweise 6,0 sec. - 11,0 sec. , durchschnittlich 9,75 sec. , bei einem nachgewiesenen Hirninfarkt durchschnittlich 14,3 sec.

WILCKE (1963, 1966) und WILCKE u. ZEH (1963) injizierten Cu ⁶⁴ intravenös. Ein Detektor wurde seitlich am Hals über der A. carotis und ein zweiter tangential zum Schädel seitlich am Confluens sinuum angelegt. Die cerebrale Zirkulationszeit errechnete sich aus der Differenz der Maxima der beiden Aktivitätskurven. Normalerweise betrug die cerebrale Zirkulationszeit 7,0 sec. - 11,0 sec., bei Arteriosklerotikern 15,0 sec. - 20,0 sec. Bei Kranken mit Hirntumoren und Hirndruckzeichen war die cerebrale Zirkulationszeit meist deutlich verlängert, bis zu 23,0 sec. Durch 2 bifrontale Detektoren wurde von WILCKE ausserdem der Durchfluss der Aktivität durch die rechte und linke Hemisphäre registriert. Bei Injektionen von Cu ⁶⁴ in die A. carotis und Messung des Aktivitätsmaximums über dem Confluens sinuum bestimmten WILCKE und ZEH (1966) im Normalfall eine durchschnittliche cerebrale Zirkulationszeit von 7,5 sec.

KATSUKI und Mitarb. (1964) injizierten RISA (J ¹³¹ - Serumalbumin) intravenös. 2 Detektoren wurden bifrontal , ein dritter rechts parietal angelegt. Neben dem cerebralen Blutvolumen und dem cerebralen Blutdurchfluss wurde auch die cerebrale Zirkulationszeit und die Arm - Hirnzeit bestimmt. Normalerweise betrug die cerebrale Zirkulationszeit rechts durchschnittlich 8,7 sec. (5,9 sec. - 11,5 sec.) und links durchschnittlich 9,0 sec. (6,9 sec. - 11,1 sec.).

Bei Patienten mit einer cerebro - vasculären Insuffizienz wurde eine Verlängerung bis zu maximal 21,9 sec. gefunden. Als Arm - Hirnzeit wurde das Intervall von der Injektion der radioaktiven Substanz in die V. cubitalis bis zum Eintritt der Aktivität in das intracranielle Gefäßsystem bezeichnet. Sie betrug normalerweise 10,2 sec. - 18,6 sec. , durchschnittlich 14,6 sec.

SZANTÓ und Mitarb. (1965) injizierten radioaktiv markierte Erythrocyten in die A. carotis. Durch fortlaufende Blutentnahmen aus den beiden Bulbi jugulares wurden sogenannte Dilutionskurven erhalten, die eine Berechnung des cerebralen Blutvolumens und der cerebralen Zirkulationszeit ermöglichten. Die cerebrale Zirkulationszeit betrug normalerweise 5,0 sec. - 10,0 sec. Sie wird durch die Berechnung des Zeitintervalles zwischen der Injektion und der maximalen Aktivitätskonzentration der " Dilutionskurve " bestimmt.

Die mit den verschiedenen Methoden gemessenen cerebralen Zirkulationszeiten bei hirnorganisch gesunden Personen sind in der Abb. 1 zusammengestellt.

<i>Cerebrale Zirkulationszeiten(in sec)</i>					
<i>Autor und Jahr</i>	<i>Farbstoff methode</i>	<i>Cerebrale Angiographie</i>	<i>Radioaktive Isotope</i>		
			<i>Carot-Confl.iv.</i>	<i>Carot-Confl.i.a.</i>	
MAXWELL u GIBBS 1947	9				
FROHWEIN 1956		7,0- 8,0			
WORINGER 1956		7,0-10,0			
TÖNNIS u. SCHIEFER 1957		4,0- 8,0			
VOGELSANG 1963		8,5- 9,0			
BIRKMAYER 1960			8,5-13,0		
FEDORUK 1960			8,5-12,0		
LJUNGGREN 1960			7,0-11,0		
NYLIN 1961			7,0-10,0		
BELL 1962			8,0		
OLDENDORF 1962			6,0-11,0		
WILCKE 1963			7,0-11,0		
KATSUKI 1964			6,9-11,1		
SANTO' 1965					5,0-10,0

Abb. Nr. 1 :

Vergleichende Aufstellung der mit verschiedenen Methoden gemessenen cerebralen Zirkulationszeiten bei hirnnorganisch gesunden Personen.

V. Eigene Methodik und Krankengut

In Anlehnung an EICHHORN, BIRKMAYER und WILCKE wurde eine Methode zur qualitativen Messung der Hirndurchblutung mit radioaktiven Isotopen entwickelt.

Bei den qualitativen Methoden handelt es sich um eine Messung der Kreislaufzeit.

Durch extracraniell angelegte Detektoren über den unmittelbaren Zufluss - und Abflussbereichen des cerebralen Blutkreislaufes kann mittels der registrierten Aktivitätskurven die cerebrale Zirkulationszeit berechnet werden, die aufgrund der Methodik nur eine relative Zirkulationszeit mit einer gewissen Streubreite darstellt.

Nach WILCKE (1963) lässt sich die Zirkulationszeit des Hirns schnell und ohne Belastung für die Patienten bestimmen, indem man nach intravenöser Injektion von radioaktiven Substanzen mit Hilfe von 2 Szintillationszählern , die diametral am Hals in Richtung auf die A. carotis und tangential zum Kopf in Richtung auf den Confluens sinuum angesetzt werden , den zeitlichen Verlauf des Durchflusses der Aktivität registriert. Das Intervall zwischen den über der A. carotis und dem Confluens sinuum registrierten Aktivitätsmaxima ergibt die cerebrale Zirkulationszeit.

Die Messung der Hirndurchblutung mit radioaktiven Substanzen erfolgte am liegenden Patienten. Eine dafür konstruierte Untersuchungsbank mit den entsprechend angelegten Detektoren zeigt die Abbildung 2.

Der eine Detektor (Kollimator) wurde über der linken A.carotis, der zweite sagittal zum Confluens sinuum angelegt.



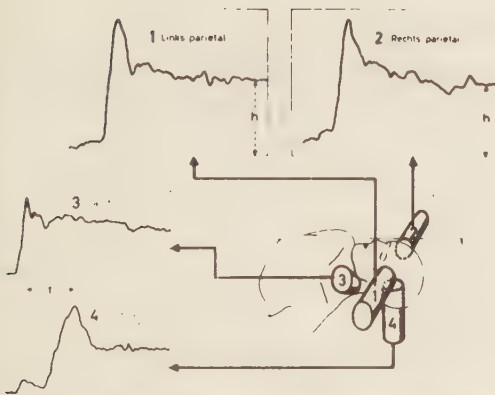
Abb. Nr. 2 a :

Untersuchungsbank mit je einem Kollimator über der linken A.carotis und dem Confluens sinuum.

(Die beiden biparietal angelegten Kollimatoren dienten zur Bestimmung des intracerebralen Blutvolumenindex)



Abb. Nr. 2 b : Darstellung der Untersuchungsbank mit den am liegenden Patienten angelegten Kollimatoren.



Meßanordnung zur cerebralen Durchblutungsbestimmung.

Abb. Nr. 2 c : Schematische Darstellung der Meßanordnung zur cerebralen Durchblutungsbestimmung. Die Kurven sind von links nach rechts zu lesen. (Die Kurven 1 und 2 dienen zur Bestimmung des intracerebralen Blutvolumenindex).

Für die Messungen wurden Messköpfe mit Szintillationskristallen und Bleikollimatoren verwendet.

Die in den Messköpfen von der radioaktiven Strahlung erzeugten Impulse wurden über Einkanal-Diskriminatoren Mittelwertmessern zugeführt. Von Papierschreibern wurden dann die von den Mittelwertmessern (Zeitkonstante 0,3 sec.) gemessenen Impulsraten registriert. Der Papiervorschub betrug 6 Zoll/min., die Trägheit des Schreibers 0,25 sec. bis zum Vollausschlag.

Die über der A.carotis und -später- über dem Herzen ange-setzten Messköpfe waren mit $1\frac{1}{2}$ " $\varnothing$ x 1" NaJ (Tl) - Kristallen ausgerüstet, während der Meßkopf am Confluens sinuum mit einem 2" $\varnothing$ x 2" NaJ (Tl)-Kristall bestückt war.

In den Schnittzeichnungen der Abb. 3 a - 3 c sind die Maße der verwendeten Kollimatoren (Detektoren) angegeben.

a)

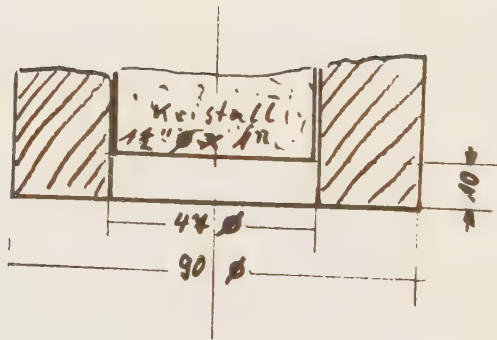


Abb. 3 a : Schnittzeichnung des über der A.carotis angelegten Meßkopfes.

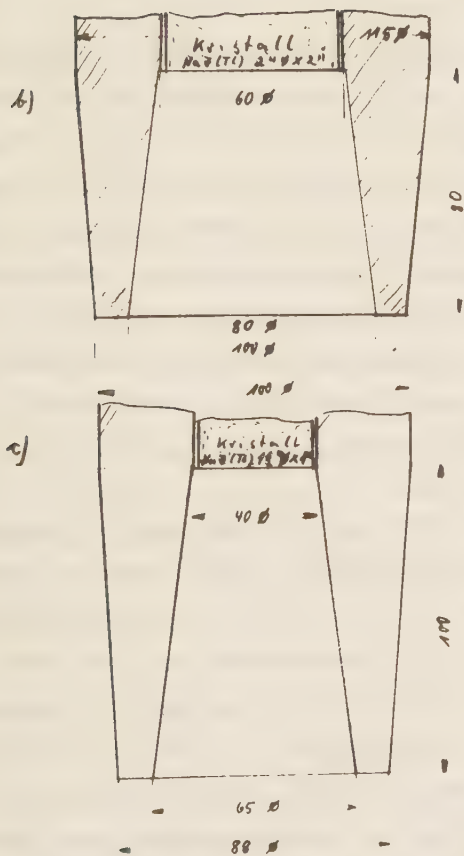


Abb. Nr. 3 b und 3 c : Schnittzeichnungen der Meßköpfe
über dem Confluens sinuum (3b) und
über dem Herzen (3 c).

Zur intravenösen Applikation wurden J ¹³¹-Serumalbumin (RISA) und Tc ^{99 m} verwendet.

Das J ¹³¹ markierte Serumalbumin verbleibt für die Zeit der Messung fast ausschliesslich im Intravasalraum und ist somit für die Messung der cerebralen Zirkulationszeit besonders gut geeignet. Die physikalische Halbwertszeit von J ¹³¹ - Serumalbumin beträgt 8,08 Tage. Die wichtigste Gamma - Quanten - Energie liegt bei 0,346 MeV. J ¹³¹ - Albumine werden im Körper abgebaut, wobei das J ¹³¹ als anorganisches J frei wird. Durch vorhergehende Absättigung der Schilddrüse mit inaktivem Jod (z.B. Lugolscher Lösung) kann die Aufnahme von J ¹³¹ in der Schilddrüse weitgehend unterdrückt werden.

Tc ^{99 m} (Pertechnetat) wird aus Mo ⁹⁹ gewonnen. Die monoenergetische Gamma - Strahlung beträgt 0,140 MeV. Durch die günstige Halbwertszeit von nur 6 Stunden ist eine höhere Applikationsdosis und damit eine bessere Impulsausbeute möglich. Nach Mc AFEE und Mitarb. (1964) ist bei der intravenösen Applikation von Tc ^{99 m} die Plasmakonzentration nach einer Stunde am höchsten und fällt dann linear ab. Sowohl aufgrund der kurzen Halbwertszeit als auch aufgrund der anfänglich hohen Plasmakonzentration ist das radioaktive Isotop Tc ^{99 m} für die Messung der cerebralen Zirkulationszeit gut geeignet.

Das radioaktive Isotop (J¹³¹- Serumalbumin bzw. Tc^{99 m}) wurde dem liegenden Patienten in die rechte V. cubitalis injiziert.

Bei der Applikation von RISA (J^{131} - Serumalbumin) wurden etwa 24 Stunden vorher 2 ccm ENDOJODIN " Bayer " (Hexamethyldiaminoisopropanoldijodid) intravenös verabfolgt , um die Schilddrüse mit inaktivem Jod abzusättigen.

Bei der intravenösen Injektion der radioaktiven Isotope war der rechte Arm um etwa 90° abduziert und leicht angehoben. In Anlehnung an OLDENDORF und Mitarb. (1965) wurde kurz nach der Injektion ein vorher am rechten Oberarm angelegter Stau rasch gelöst, um einen möglichst bolusartigen Durchfluß der radioaktiven Substanz durch den Kreislauf zu ermöglichen und die bis zum Passieren des Hirnkreislaufes erfolgende Verdünnung der Aktivität niedrig zu halten. Der " bolusartige " Durchfluß sollte auch durch die geringe Menge der radioaktiven Lösung gefördert werden. Es wurden $50 \mu Ci$ RISA bzw. $500 \mu Ci$ Tc^{99m} , in 0,5 ml physiologischer Kochsalzlösung verdünnt , injiziert.

Der Verlauf der über der A. carotis und dem Confluens sinuum registrierten Aktivitätskurven ist in Abb. 4 wiedergegeben. Die Maxima beider Kurven entsprechen der Registrierung der vorbeifließenden Hauptkonzentrationsmenge der radioaktiven Substanz. Die Zeit zwischen dem Durchtritt des Aktivitätsmaximums über der A. carotis und dem Confluens sinuum wurde als cerebrale Zirkulationszeit berechnet.

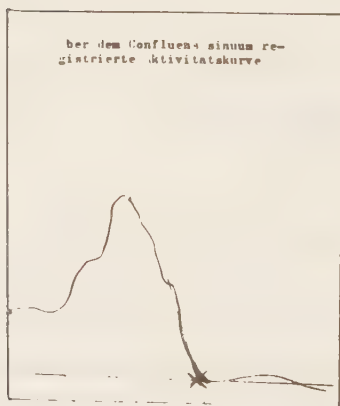
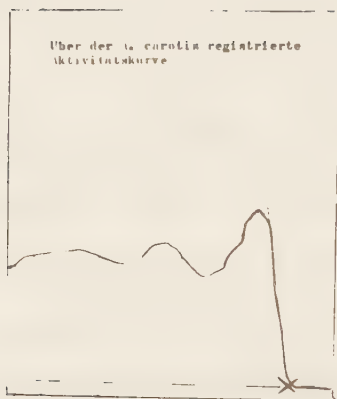


Abb. Nr. 4 : Darstellung einer über der A. carotis und einer über dem Confluentia sinuum registrierten Aktivitätskurve. Die Kurven sind von rechts nach links zu lesen.

Bei der Bestimmung der cerebralen Zirkulationszeit mit radioaktiven Substanzen wurden die Ergebnisse von 97 Patienten ausgewertet.

Die Messungen wurden mit der Unterstützung von Herrn Dr. rer. nat. F. MOTZKUS, Strahleninstitut der Freien Universität Berlin, durchgeführt, dem auch an dieser Stelle für seine Unterstützung gedankt sei.

Es handelte sich um Patienten der Neurochirurgisch-Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin (Direktor : Prof. Dr. A. STENDER), sowie um Patienten der Neuropsychiatrischen Klinik Berlin-Nikolassee, Waldhausklinik (Direktor : Dr. A. VOELKEL).

Die Einteilung der Patienten erfolgte in 3 Gruppen.

Der ersten Gruppe (Gruppe A und A₁) gehörten 38 Patienten an. Bei ihnen konnte sowohl eine organische cerebrale Erkrankung als auch eine cardio-vasculäre Störung klinisch ausgeschlossen werden. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um Patienten mit peripheren Nervenläsionen (z.B. Nucleus-pulposus-Hernien) und um Patienten mit psychischen Störungen. Das Durchschnittsalter dieser Kranken betrug 45,1 Jahre (20 Jahre bis 72 Jahre).

Der zweiten Gruppe (Gruppe B und B₁) gehörten 36 Patienten an, bei denen eine cerebro-vasculäre Erkrankung bestand. Die klinische Diagnose beruhte auf der neurologisch-psychiatrischen Untersuchung, dem EKG-Befund, der Palpation

und Auskultation der extracraniellen Gefäßabschnitte, dem Befund der Hirnstromkurve, dem Augenhintergrundsbefund, der cerebralen Angiographie und gegebenenfalls der Pneumencephalographie. Das Ausmass der cerebro - vasculären Störung wurde nicht berücksichtigt.

Das Durchschnittsalter dieser Kranken betrug 63,8 Jahre (38 Jahre bis 70 Jahre) .

Der dritten Gruppe (Gruppe C und C₁) gehörten 23 Patienten an, bei denen eine intracranielle Raumforderung vorlag. Es handelte sich um Kranke mit Hirntumoren und intracraniellen Blutungen (2 Patienten) .

Die Art und Schwere des intracraniellen raumfordernden Prozesses sowie die Artdiagnose der Hirntumoren wurden nicht berücksichtigt.

Das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug 45,7 Jahre (23 Jahre bis 68 Jahre) .

Wie später noch besprochen wird, erfolgte bei diesen drei Gruppen die Bestimmung der cerebralen Zirkulationszeit durch intravenös injizierte Isotope nach 2 Methoden. Für die graphische Darstellung der durch die beiden Methoden ermittelten Werte war eine Unterteilung der drei Gruppen in A und A₁, B und B₁, sowie C und C₁ notwendig.

VI. Auswertung

Bei der Bestimmung der cerebralen Zirkulationszeit wurden 2 unterschiedliche Methoden einer Auswertung angewandt.

Bei der ersten Methode wurde das Intervall zwischen dem Aktivitätsmaximum über der A.carotis und dem Aktivitätsmaximum über dem Confluens sinuum bestimmt und daraus die cerebrale Zirkulationszeit t_1 errechnet.

Bei der zweiten Methode wurde sowohl an den ansteigenden Schenkel der über der A.carotis als auch an den ansteigenden Schenkel der über dem Confluens sinuum registrierten Aktivitätskurve eine Tangente gelegt und der Schnittpunkt dieser beiden Tangenten mit dem "Background" bestimmt. (In Abb.5 dargestellt.)

Die zeitliche Differenz dieser beiden Tangentenschnittpunkte wurde berechnet und als ein weiteres Maß für die Hirndurchblutung, entsprechend der ersten über der A.carotis und dem Confluens sinuum registrierten Aktivität, angesehen und als cerebrale Zirkulationszeit t_2 bezeichnet.

LEAR CHART NO. 280-102 MADE IN U.S.A.

65

100-12



Abb. Nr. 5 : Darstellung der sogenannten Tangentenschnittpunktmethode. Oben die über der A.carotis und unten die über dem Confluens sinuum registrierte Aktivitätskurve. Beide Kurven sind von rechts nach links zu lesen. Die Zeit t_1 beträgt hier 15 sec., die Zeit t_2 10 sec.

Bei der Bestimmung der Zeit t_1 wurde für die Gruppe A eine durchschnittliche cerebrale Zirkulationszeit von 12,9 sec. (10,0 sec. - 15,5 sec.), für die Gruppe B eine durchschnittliche cerebrale Zirkulationszeit von 16,5 sec. (13,0 sec. - 24,0 sec.) und für die Gruppe C eine durchschnittliche cerebrale Zirkulationszeit von 16,2 sec. (14,0 sec. - 21,5 sec.) gefunden.

Bei der Bestimmung der Zeit t_2 ergab die durchschnittliche cerebrale Zirkulationszeit der Gruppe A_1 8,1 sec. (6,0 sec. - 10,0 sec.), der Gruppe B_1 11,9 sec. (9,0 sec. - 20,9 sec.) und der Gruppe C_1 11,0 sec. (8,5 sec. - 18,0 sec.).

Die Ergebnisse der nach diesen beiden Methoden bestimmten cerebralen Zirkulationszeiten sind in den Abbildungen 6 a und 6 b sowie 7 a und 7 b graphisch dargestellt.

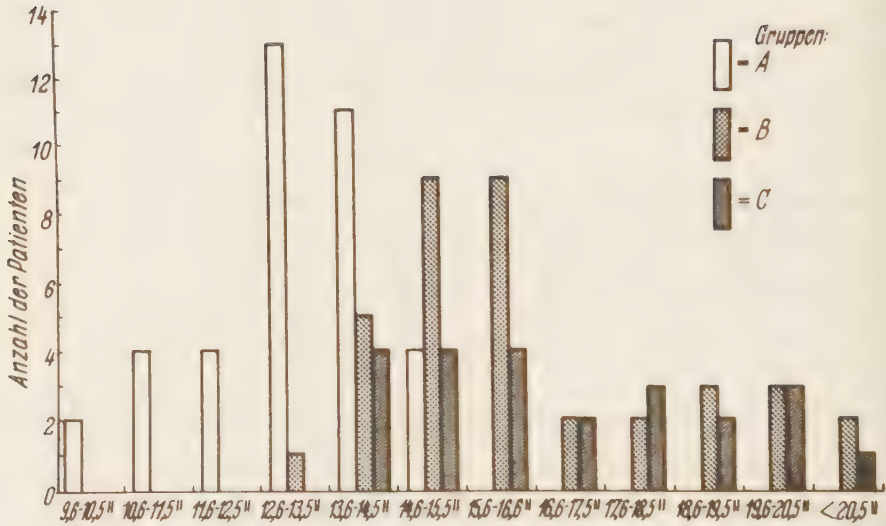


Abb. Nr. 6 a : Graphische Darstellung der bei den Gruppen A, B und C errechneten cerebralen Zirkulationszeit t_1 . Auf der Abszisse ist die Zeit in Sekunden eingetragen. Bei der Gruppe A handelt es sich um hirnnorganisch gesunde Patienten, bei der Gruppe B um Patienten mit einer cerebrovasculären Erkrankung und bei der Gruppe C um Patienten mit einer intracraniellen Raumforderung.

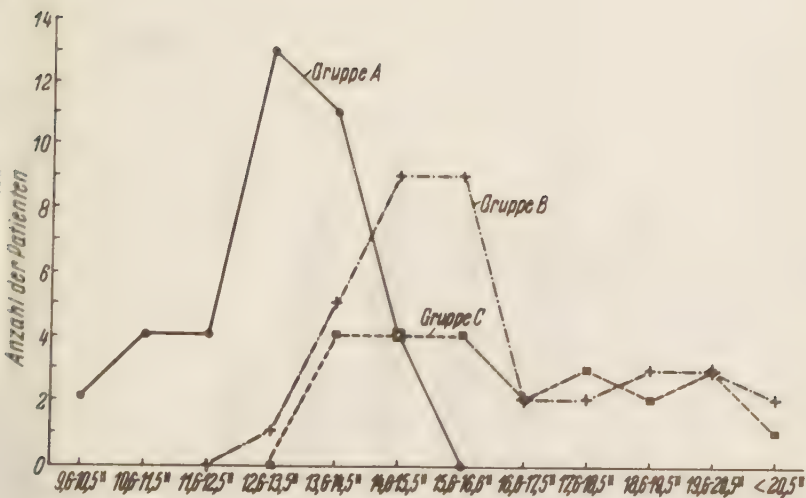


Abb. Nr. 6 b : Graphische Darstellung der bei den Gruppen A, B und C errechneten cerebralen Zirkulationszeit t_1 .

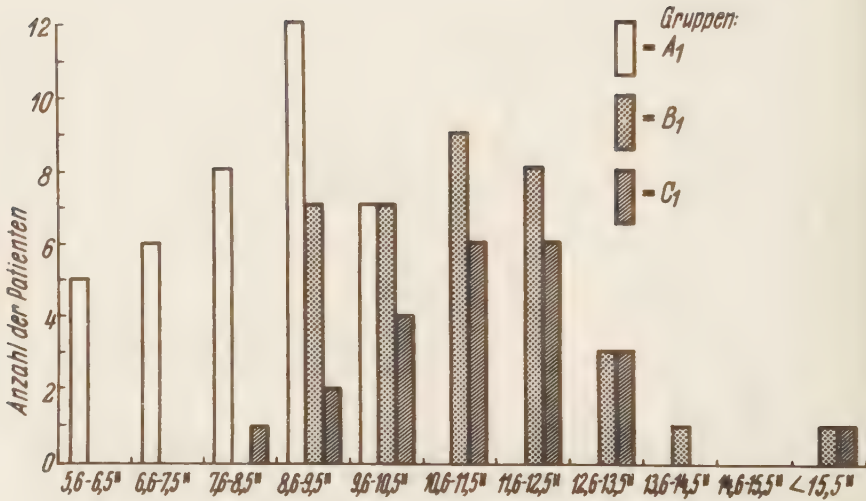


Abb. Nr. 7 a :

Graphische Darstellung der bei den Gruppen A₁, B₁ und C₁ errechneten cerebralen Zirkulationszeit t₂. Auf der Abszisse ist die Zeit in Sekunden eingetragen. Bei der Gruppe A₁ handelt es sich um hirnorganisch gesunde Patienten, bei der Gruppe B₁ um Patienten mit einer cerebro-vasculären Störung und bei der Gruppe C₁ um Patienten mit einer intracraniellen Raumforderung.



Abb. Nr. 7 b : Graphische Darstellung der bei den Gruppen A₁, B₁ und C₁ errechneten cerebralen Zirkulationszeit t₂.

VII. Mögliche Fehlerquellen

1. Die Art der radioaktiven Substanz

Nach WILCKE (1966) eignen sich zum extracraniellen Nachweis der cerebralen Zirkulationszeit mit radioaktiven Substanzen am besten Gamma - Strahler wie J^{131} , Na^{24} , und Cu^{64} .

Die Isotopen werden entweder in anorganischer Form , in Bindung an Erythrocyten (Cr^{51} , P^{32}) oder in Koppelung mit Serum - Albumin (J^{131} = RISA) injiziert. Da die mittlere Umlaufzeit der Erythrocyten durch den Kreislauf kürzer ist als die des Plasmas sind geringe Differenzen in der Kreislaufzeit zu erwarten. Tierexperimentelle Arbeiten haben bestätigt , dass die mit radioaktiven Isotopen markierten Erythrocyten schnellere Zirkulationszeiten haben als J^{131} markiertes Plasma (CRANE und Mitarb., 1959 sowie ROWLANDS, 1959) .

Bei den eigenen Untersuchungen wurden RISA (J^{131} - Serumalbumin) und Tc^{99m} intravenös injiziert. Ein verwertbarer Unterschied liess sich nicht nachweisen.

2. Die Art der Applikation und Fehlerquellen durch Verdünnungskurven

HEDLUND (1964) injizierte mit Cr^{51} markierte Erythrocyten in die A. carotis. Er wies auf störende Umweltsfaktoren (Injektionsdauer , Lage des Kopfes , Blutdruckverhältnisse) bei der Bestimmung der cerebralen Durchblutung mit radioaktiven Isotopen hin. Die Bedeutung der Injektionsdauer erwähnte auch IGATA (1962) .

WILCKE und ZEH (1963) konnten im Tierversuch nachweisen , dass eine normale cerebrale Zirkulationsdauer von 5 sec. durch Erhöhung des arteriellen Blutdruckes gering verkürzt , bei einer künstlichen Senkung des Blutdruckes wesentlich verlängert wird. Damit wurde eine Abhängigkeit der cerebralen Zirkulationszeit von der Blutdruck - Höhe nachgewiesen.

Nach WILCKE (1966) sind die Werte für die Zirkulationszeit Relativwerte , bedingt durch eine gewisse Trägheit des Registriersystems und den Umstand , dass die intravenös injizierte Radioaktivität zwangsläufig auf ein gewisses Blutvolumen verteilt ist. Bei der cubitalen intravenösen Injektion gelangt die radioaktive Substanz über das rechte Herz , den kleinen Kreislauf , linkes Herz und Aorta in die zuführenden Arterien des Hirnkreislaufes. Auf diesem Weg unterliegt die intravenös injizierte radioaktive Substanz einer zunehmenden Verdünnung im Blutstrom . Sie ist damit relativ diffus im Blut verteilt und gleicht nicht mehr einer punktförmigen Strahlungsquelle (vgl. VETTER u. VEALL 1960) .

OLDENDORF (1965) hob folgende Faktoren hervor , die für eine Verlängerung der cerebralen Zirkulationszeit von Bedeutung sind : 1. generalisierter Gefässwiderstand, 2. herabgesetzte cerebrale Nutrition , 3. erhöhte Blutviskosität und 4. ein reduziertes Herzminutenvolumen mit allgemeiner Herabsetzung der Strömungsgeschwindigkeit.

Bei eigenen Untersuchungen an Patienten ohne eine nachweisbare cardio - vasculäre Störung wurde ein Detektor in Richtung

auf die V. subclavia angelegt. In Abständen von wenigen Minuten wurde jeweils unter exakter Einhaltung der gleichen Versuchsbedingungen die radioaktive Substanz (Tc^{99m}) zweimal injiziert. Es interessierte die Zeit von der Lösung des Staus bis zum Aktivitätsmaximum über der V. subclavia.

Es konnte eine durchschnittliche Differenz von $\pm 0,3$ sec. (bei einer Verlängerung bis zu $0,9$ sec.) nachgewiesen werden.

Daraus ist ersichtlich , dass bereits zum Zeitpunkt der Applikation der radioaktiven Substanz bis zur Registrierung der Aktivität über der V. subclavia Fehlerquellen möglich und auch nachweisbar sind.

3. Mögliche Fehlerquellen durch Einstrahlung von " Fremdaktivität "

Bei der Registrierung der cerebralen Zirkulationszeit wurden zylindrische Kollimatoren verwendet.

Nach VETTER u. VEALL (1960) besitzen zylindrische Kollimatoren die Eigenschaft, dass sie praktisch vom " umgekehrten quadratischen Abstandsgesetz " unabhängig sind. Eine geringe Erhöhung des Abstandes zwischen der Strahlenquelle und dem Detektor wird nahezu dadurch kompensiert, dass der Detektor nunmehr auf ein grösseres Gewebsvolumen anspricht.

Ein Einstrahlen von sogenannter Fremdaktivität kann allerdings nicht vollständig verhindert werden. Besonders nicht bei dem Kreislaufzeitbestimmungen , da hierbei die Strömungsverhältnisse und kollimatornah liegende Gefässe berücksichtigt werden müssen.

Nach WILCKE (1966) hat eine ungenauere Einstellung der Kollimatoren eine teilweise Miterfassung der Aktivität des umliegenden Gewebes zur Folge und führt damit zu ungenauen Werten. LEWIS und Mitarb. (1960) berichteten, daß die Miterfassung von Gammastrahlung aus dem Brustraum und aus dem Bereich der Nasennebenhöhlen nicht vermeidbar sei. Sie verwendeten daher einen parietal angelegten Detektor und injizierten die radioaktive Substanz intravenös. HAWLICZEK und Mitarb. (1960) wiesen auf die Schwierigkeit den Detektor an die A.carotis anzulegen hin. Bei einer tiefer gelegenen A.carotis wurden unklarere Kurven erzielt.

Bei den eigenen Untersuchungen war die über dem Confluens sinuum registrierte Aktivitätskurve immer typisch, ein Maximum stets bestimmbar.

Schwieriger war die Auswertung der über der A.carotis registrierten Aktivitätskurve. Ein eindeutiges Maximum ließ sich nicht in jedem Fall nachweisen.

Da die Möglichkeit bestand, daß die über der A.carotis registrierten Kurven durch einstrahlende Fremdaktivität beeinflusst wurden, waren weitere Untersuchungen notwendig.

Dabei wurde von der Überlegung ausgegangen, daß nach intravenöser Injektion von radioaktiven Substanzen ein über dem Herz angelegter Kollimator den Durchfluß der radioaktiven Substanz vom rechten Herz über den kleinen Kreislauf zum linken Herz registriert. Dadurch wäre eine Beurteilungsmöglichkeit des zeitlichen Durchflusses der radioaktiven Substanz bis zur Registrierung der Aktivitätskurve über der A.carotis gegeben.

Zur besseren Beurteilung der über der linken A.carotis

registrierten Aktivitätskurve sollte ein weiterer Kollimator symmetrisch über der rechten A.carotis angelegt werden, bei einer unveränderten Placierung des Kollimators über dem Confluens sinuum.

Es wurden 22 Patienten untersucht, bei denen eine cardiale Insuffizienz klinisch ausgeschlossen werden konnte.

Der "Herzkollimator" wurde über dem 3. Intercostalraum, etwa 3 cm links von der Mittellinie, angelegt. Diese Lage entspricht etwa der Achse rechte Kammer - linker Vorhof (VETTER und VEALL 1960).

Beim Durchfluß der radioaktiven Substanz durch das Herz und den kleinen Kreislauf kommt es zur Registrierung einer Doppel-Gipfel-Kurve, die, entsprechend dem Papiertransport, von rechts nach links zu lesen ist. Der erste Gipfel entspricht etwa der maximalen Aktivitätskonzentration im rechten Herzen. Nach dem Passieren der radioaktiven Substanz durch den kleinen Kreislauf, einen Abfall der Kurve bewirkend, kommt es nach dem Einströmen in das linke Herz zu einem zweiten, etwas niedrigeren Gipfel (Abb.8).

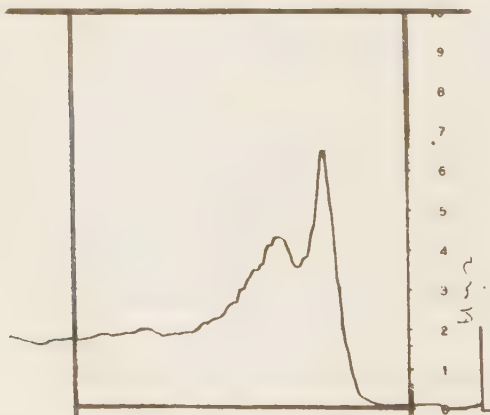


Abb. Nr. 8:

Beispiel einer über dem Herzen registrierten Doppel-Gipfel-Kurve nach Anlegung eines Kollimators entlang der Achse rechte Herzkammer - linker Vorhof. Die Kurve ist von rechts nach links zu lesen.

Nach VETTER und VEALL (1960) kann die Analyse dieser Kurve in ihre zwei Hauptkomponenten einen Wert für die mittlere pulmonale Kreislaufzeit ergeben.

Bei allen 4 Detektoren erfolgte die Registrierung über einen Impulsfrequenzmesser mit angeschlossenen Papierschreibern und einer zusätzlichen Speicherung der Impulse auf ein Magnetband. Die Schaltung des Impulsfrequenzmessers erfolgte bei einer Zeitkonstanten von 0,3 sec. Der Papiervorschub des an den Impulsfrequenzmesser angeschlossenen Schreibers betrug 6 Zoll/min.

Es interessierte die zeitliche Beziehung der über der rechten und linken A.carotis registrierten Aktivitätsmaxima zum ersten Maximum der über dem Herzen dargestellten Kurve. Bei den 22 mit dieser Methode untersuchten Personen wurde über der rechten A.carotis 14mal und über der linken A.carotis 16mal ein deutlich dargestelltes erstes Aktivitätsmaximum registriert. 13mal konnten die sowohl über der rechten als auch über der linken A.carotis registrierten ersten Aktivitätsmaxima miteinander verglichen werden. 10mal lagen die beiden Maxima auf gleicher Höhe, 2mal fand sich eine Differenz von 0,5 sec. und einmal eine Differenz von 1 sec.

Diese Ergebnisse wurden nun in Relation zum simultan registrierten ersten Maximum der Herzaktivitätskurve gebracht. Hierbei fand sich jetzt, daß das über der rechten A.carotis berechnete Aktivitätsmaximum durchschnittlich

1,0 sec. und das über der linken A. carotis berechnete Aktivitätsmaximum durchschnittlich 1,1 sec. vor dem ersten Maximum der Herzkurve lag (plus 1 sec. bis minus 2 sec.). Die Zeit von der intravenösen Injektion der radioaktiven Substanz bis zum Auftreten des ersten Kurvenanstieges über dem rechten Herzen betrug durchschnittlich 2,5 sec. (1,5 sec. - 3,0 sec.) , die Zeit von der intravenösen Injektion bis zum ersten Maximum durchschnittlich 5,5 sec. (4,0 sec. - 7,0 sec.) und die Zeit vom ersten bis zum zweiten Herzmaximum durchschnittlich 4,3 sec. (3,5 sec. - 5,0 sec.) . Die gesamte Zirkulationszeit von der intravenösen Applikation bis zum Maximum über dem Confluens sinuum wurde mit durchschnittlich 18,1 sec. (16,0 sec. - 23,5 sec.) berechnet.

HUNDESHAGEN und Mitarb. (1960) injizierten 15μ Ci RISA (J^{131} - Serumalbumin) intravenös und errechneten bis zum Anstiegsbeginn der Kurve über dem rechten Herzen eine Zeit von 1,5 sec. , vom ersten bis zum zweiten Aktivitätsmaximum über dem Herzen eine Zeit von durchschnittlich 4,0 sec. und vom zweiten Herzmaximum bis zum Maximum über der A. brachialis eine Zeit von durchschnittlich 6,0 sec. Messungen der Zirkulationszeit bis zu den supraaortalen zum Gehirn führenden Gefäßen wurden von HUNDESHAGEN und Mitarb. nicht erwähnt.

Bei den eigenen Untersuchungen konnte bei 13 Personen das über den beiden Carotiden registrierte Aktivitätsmaximum mit dem simultan aufgezeichneten ersten Herzmaximum verglichen und in eine zeitliche Relation gebracht werden.

Da in diesen 13 Fällen das Aktivitätsmaximum der " Carotiskurven " kurz vor dem ersten Maximum der Herzkurve lag , konnten die Aktivitätsmaxima dieser " Carotiskurven " keine echten über den beiden Carotisarterien registrierten Zirkulationszeiten ergeben. Es musste eine Einstrahlung von sogenannter Fremdaktivität aus dem Brustraum angenommen werden.

Mit diesem Fehler sind fast alle eigenen Messungen behaftet.

VIII. Diskussion und Interpretation der Ergebnisse

Durch die 1927 von MONIZ eingeführte cerebrale Angiographie war erstmalig eine Beurteilung der cerebralen Durchblutungsgeschwindigkeit möglich. Die Serienangiographie ermöglichte die Berechnung der einzelnen Phasen der Hirndurchblutung. Die ermittelten Zeiten entsprachen nicht ganz der physiologischen Hirndurchblutungszeit , sie waren noch bis zu einem gewissen Grade von äusseren Faktoren abhängig.

MAXWELL und GIBBS bestimmten die cerebrale Zirkulationszeit durch die Farbstoff - Verdünnungsmethode. Die Streuungsbreite dieser Methode war erheblich.

Durch die Fremdgasanalyse von KETY und SCHMIDT ergab sich erstmalig die Möglichkeit einer quantitativen Bestimmung der Hirndurchblutung.

Seit den ersten Untersuchungen von NYLIN (1953) über Messungen der Hirndurchblutungszeit mittels radioaktiver Substanzen am Menschen wurden eine Vielzahl von Methoden zur qualitativen Bestimmung der Hirndurchblutung entwickelt. Dabei wurden sogenannte blutige und unblutige Methoden unterschieden.

Bei den "blutigen" Methoden wird die radioaktive Substanz entweder intravenös appliziert und die cerebrale Zirkulationszeit durch fortlaufende Entnahmen aus den Bulbi jugulares bestimmt, oder sie wird direkt in die A. carotis injiziert und die cerebrale Zirkulationszeit durch eine über dem Confluens sinuum registrierte Aktivitätskurve berechnet.

Bei den "unblutigen" Methoden wird die radioaktive Substanz intravenös injiziert und durch extracraniell über den unmittelbaren Zufluß- und Abflußbereichen des cerebralen Blutkreislaufes angelegte Detektoren die cerebrale Kreislaufzeit ermittelt (Abb. 1). Art und Lokalisation der extracraniell angelegten Kollimatoren variierten bei den einzelnen Autoren, ebenfalls die Anwendung verschiedener radioaktiver Substanzen. Auch differierten die mit diesen Methoden ermittelten Werte. Sie liegen insgesamt höher als die Zeiten der cerebralen Serienangiographie.

Der Vorteil der sogenannten unblutigen qualitativen Messung der Hirndurchblutungszeit mit radioaktiven Substanzen ist die für den Patienten nicht belastende Durchführung der Untersuchung, der geringe zeitliche Aufwand, die ambulante Anwendung und die Möglichkeit von ambulant durchzuführenden Kontrolluntersuchungen.

Diese Methode erlaubte zwar keine Aussagen über das cerebrale Blut - und Durchströmungsvolumen , ermöglichte aber (WILCKE , 1966) wichtige Rückschlüsse auf pathologische Verhältnisse, besonders bei den cerebro - vasculären Erkrankungen und kann die klinische Diagnostik insbesondere in den Fällen ergänzen, wo eine Carotis - Angiographie gefährvoll erscheint.

Bei den eigenen Messungen zur Bestimmung der Hirndurchblutungszeit mit radioaktiven Substanzen wurden 2 unterschiedliche Methoden einer Auswertung angewandt.

Bei der ersten Methode , u.a. von BIRKMAYER und WILCKE beschrieben , wurde das Zeitintervall zwischen dem Aktivitätsmaximum über der A. carotis und dem Confluens sinuum berechnet.

Bei den von 97 Patienten ausgewerteten Messergebnissen lag die durchschnittliche cerebrale Zirkulationszeit bei Personen ohne eine nachweisbare hirnorganische Funktionsstörung mit durchschnittlich 12,9 sec. (10,0 sec. - 15,5 sec.) höher als es den Angaben der meisten Autoren entspricht , die in der Abb. 1 zusammengestellt sind.

Bei den Patienten mit einer cerebro - vasculären Erkrankung (13,0 sec. - 24,0 sec. , durchschnittlich 16,6 sec.) und bei den Patienten mit einer intracraniellen Drucksteigerung (14,0 sec. - 21,9 sec. , durchschnittlich 16,2 sec.) war eine deutliche Verlängerung der Hirndurchflussgeschwindigkeit gegenüber den normalerweise errechneten Zeiten nachweisbar.

Diese Verlängerung der cerebralen Zirkulationszeit bei cerebrovasculären Erkrankungen und bei intracraniellen Raumforderungen wurde auch von anderen Autoren beschrieben.

(Vgl. u.a. BIRCKMAYER 1960 , BELL 1964 und WILCKE 1963,1966).

Bei der zweiten Methode wurde das Intervall der jeweils ersten über der A. carotis und dem Confluens sinuum registrierten Aktivität mittels der besprochenen Tangentenschnittpunkte errechnet. Die mit dieser Methode ermittelte cerebrale Zirkulationszeit muss somit kürzer sein als das Zeitintervall zwischen dem Aktivitätsmaximum über der A. carotis und dem Confluens sinuum. Sie betrug bei den 97 ausgewerteten Patienten normalerweise durchschnittlich 8,1 sec. (6,0 sec. - 10,0 sec.) , bei cerebro - vasculären Erkrankungen durchschnittlich 11,9 sec. (9,0 sec. - 20,0 sec.) und bei intracraniellen Raumforderungen durchschnittlich 11,0 sec. (8,5 sec. - 18,0 sec.) .

Die Ergebnisse dieser durch die beiden angewandten Untersuchungsmethoden ermittelten Werte der cerebralen Zirkulationszeit sind in den Abbildungen 6a und 6b sowie 7a und 7b graphisch dargestellt.

Bei der vergleichenden Betrachtung der Kurven A und A₁ lässt sich eine relative Übereinstimmung im Kurvenverlauf ersehen. Somit würden die beiden angewandten Methoden bei hirnorganisch gesunden Personen einen nahezu gleichen Aussagewert haben.

Eine sichere Altersabhängigkeit liess sich nicht nachweisen.

(Abb. 9a und 9b) .

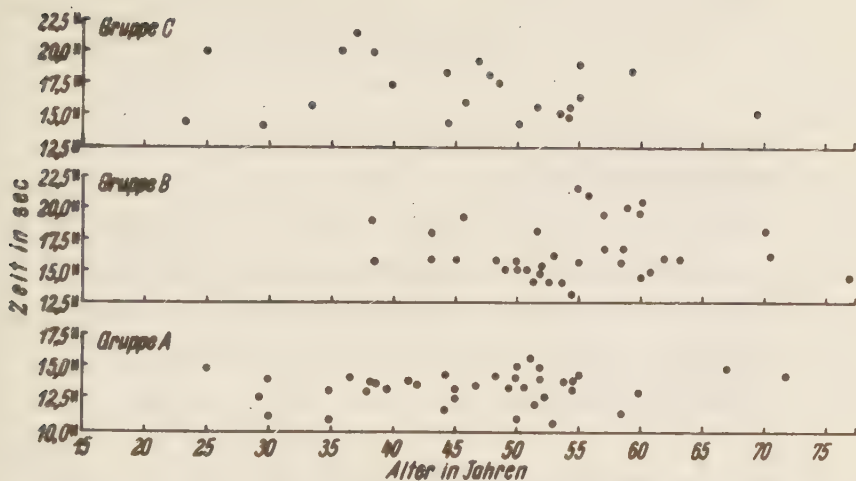


Abb. Nr. 9 a:

Graphische Darstellung der cerebralen Zirkulationszeit bei hirnorganisch gesunden Patienten (Gruppe A), bei Patienten mit einer cerebro-vasculären Erkrankung (Gruppe B) und bei Patienten mit einer intracraniellen Raumforderung (Gruppe C), ermittelt durch die Zeit t_1 .

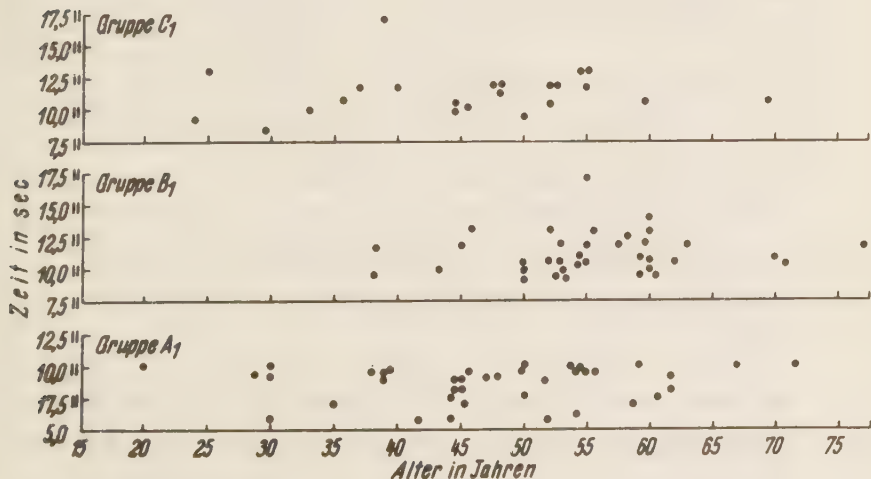


Abb. Nr. 9 b:

Graphische Darstellung der cerebralen Zirkulationszeit bei hirnorganisch gesunden Patienten (Gruppe A₁), bei Patienten mit einer cerebro-vasculären Erkrankung (Gruppe B₁) und bei Patienten mit einer intracraniellen Raumforderung (Gruppe C₁), ermittelt durch die Zeit t_2 .

TÖNNIS und SCHIEFER (1959) haben auf eine gewisse Korrelation von Alter und cerebraler Durchblutungszeit hingewiesen. Allerdings ist diese Korrelation von Alter und Hirndurchblutungszeit nur bei hirnorganisch gesunden Personen verwertbar.

Bei den eigenen Untersuchungen wurden die Ergebnisse von 38 hirnorganisch gesunden Patienten ausgewertet. Von diesen 38 Personen waren 19 (= 50 %) zum Zeitpunkt der Untersuchung 45 bis 55 Jahre alt, durchschnittlich 45,1 Jahre (20 Jahre - 72 Jahre).

Eine vergleichende Betrachtung der Kurven B und B_1 , sowie C und C_1 (Abb. 6 b und 7 b) war nur bedingt möglich. Bei der Besprechung der cerebro-vasculären Insuffizienz wurde angeführt, daß diese vorwiegend die arterielle, weniger die capilläre und kaum noch die venöse Phase des cerebralen Kreislaufes betrifft. Die intracranielle Raumforderung führt dagegen, zumindest anfänglich, zu einer Herabsetzung der Zirkulation im venösen Bereich des Hirnkreislaufes.

Es ließ sich jedoch eine deutliche Verlängerung der cerebralen Zirkulationszeit in den Kurven B (bzw. B_1) und C (bzw. C_1) gegenüber der Kurve A (bzw. A_1) und damit eine Verlängerung des cerebralen Durchflusses bei hirnorganisch Kranken gegenüber hirnorganisch Gesunden nachweisen.

Aufgrund der bisherigen Untersuchungen war aber eine sichere artdiagnostische Differenzierung zwischen cerebro-vasculären Erkrankungen und intracraniellen Drucksteigerungen, nicht möglich.

Wegen möglicher Fehlerquellen wurde die eigene Methodik einer kritischen Betrachtung unterzogen.

Um eine mögliche Fehlerquelle bereits im Bereich des venösen Durchflusses zum rechten Herzen auszuschließen wurde ein Detektor über der V.subclavia angelegt. Nach wiederholter intracubitaler Injektion der radioaktiven Substanz wurde die Zeit von der Lösung der Staumanschette bis zu dem über der V.subclavia registrierten Aktivitätsmaximum gemessen. Es ergab sich eine durchschnittliche Differenz von $\pm 0,3 \text{ sec.}$, maximal $+ 0,9 \text{ sec.}$

Zu diskutieren wäre eine nicht genügend schnelle Lösung der Staumanschette sowie eine schon geringe Lageveränderung des abduziert und leicht angehobenen Armes, obwohl die Versuchsbedingungen exakt eingehalten wurden.

Als eine weitere Fehlerquelle wurde die Einstrahlung sogenannter Fremdaktivität erwähnt.

Bei den eigenen Messungen betrug die cerebrale Zirkulationszeit zwischen dem über der A.carotis und dem Confluens sinuum registrierten Aktivitätsmaxima normalerweise $12,9 \text{ sec.}$ ($10,0 \text{ sec.} - 15,5 \text{ sec.}$). Diese Werte lagen höher als die u.a. von BIRCKMAYER, BELL und WILCKE angegebenen Zeiten. Es erschien nicht ausgeschlossen, daß durch Einstrahlung von Fremdaktivität aus dem Brustraum besonders die über der A.carotis registrierten Aktivitätskurven beeinträchtigt wurden. Für den Nachweis dieser möglichen Fehlerquelle waren weitere Untersuchungen notwendig.

Bei 22 hirnnorganisch gesunden Patienten wurde je ein Detektor über dem rechten Herzen, über der rechten und linken A.carotis

und über dem Confluens sinuum angelegt. Bei 13 dieser Personen lag das erste über der rechten A.carotis registrierte Aktivitätsmaximum durchschnittlich 1,0 sec. und das erste über der linken A.carotis registrierte Aktivitätsmaximum durchschnittlich 1,1 sec. vor dem ersten Aktivitätsmaximum der Herzkurve.

Da die Maxima der über den beiden Carotisarterien registrierten Aktivitätskurven nicht vor dem Maximum der rechten Herzkurve liegen können, muß es sich hierbei um eingestrahlte Fremdaktivität handeln.

Weiterhin bestanden Schwierigkeiten bei der Deutung der über der A.carotis registrierten Aktivitätskurven. Nicht in jedem Fall ließ sich ein eindeutiges Aktivitätsmaximum nachweisen. Diese Kurven wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Bewertet wurde das erste deutlich dargestellte Kurvenmaximum. Eine sichere Konstanz dieses ersten Kurvenmaximums ließ sich, im Gegensatz zu dem stets typischen Kurvenmaximum über dem Confluens sinuum, nicht nachweisen. Bei einer Anzahl der über der A.carotis ausgewerteten Kurven kam es nach dem ersten Maximum zu einem erneuten zweiten Anstieg der Kurve. Ein sicher verwertbares und auch konstantes zweites Maximum konnte nicht ermittelt werden.

Auch bei den 13 Personen, bei denen durch eine spätere Kontrolluntersuchung die wahrscheinlich aus dem Brustraum stammende einstrahlende Fremdaktivität nachgewiesen werden konnte, war der Verlauf der "Carotiskurven" nicht immer übereinstimmend. Bei 10 dieser 13 Fälle wurde das erste Aktivitätsmaximum von den Detektoren über der rechten und linken A.carotis gleichzeitig registriert. Der weitere

Kurvenverlauf wies zum Teil deutliche Unterschiede auf.

Nur in 2 Fällen entsprach das erste Maximum auch dem absoluten Maximum der registrierten Kurve.

Neben diesen möglichen Fehlerquellen kommen noch weitere in Betracht (u.a. Trägheit des Registriersystems, Verdünnung der radioaktiven Substanz im strömenden Blut), die bereits beschrieben wurden.

IX. Zusammenfassung

Das Problem der Messung der cerebralen Zirkulationszeit ist bis heute noch nicht befriedigend gelöst.

In den letzten 40 Jahren wurden eine Vielzahl von Methoden zur Berechnung der Hirndurchblutungszeit entwickelt. Aber erst durch die Verwendung von radioaktiven Isotopen konnte eine den Patienten wenig belastende Untersuchungsmöglichkeit zur Bestimmung der cerebralen Zirkulationszeit geschaffen werden.

Ausgehend von den Untersuchungsergebnissen von BIRKMAYER, BELL und WILCKE wurden 2 Methoden zur Bestimmung der Hirndurchblutungszeit mit radioaktiven Substanzen beschrieben und miteinander verglichen. Durch zwei über den Zufluß- und Abflußbereichen des cerebralen Blutkreislaufes angelegte Detektoren wurden nach intravenöser Applikation von radioaktiven Substanzen Aktivitätskurven aufgezeichnet, und aus diesen die Hirndurchblutungszeit ermittelt.

Es wurde einmal die Zeit zwischen den beiden Maxima der Kurven und zum anderen das Intervall der jeweils ersten von den beiden Detektoren registrierten Aktivität bestimmt. Mit beiden Methoden war bei cerebro-vasculären Erkrankungen und bei intracraniellen Raumforderungen eine deutliche Verlängerung der cerebralen Zirkulationszeit gegenüber hirnorganisch Gesunden nachweisbar.

Diese Befunde wurden ausführlich besprochen und mit denen aus dem Schrifttum verglichen.

Besonders die bei hirnorganisch gesunden Personen ermittelten Hirndurchblutungszeiten lagen höher als die meisten der in der Literatur angegebenen Werte. Daraufhin wurden die eigenen Untersuchungsergebnisse einer kritischen Überprüfung unterzogen und auf mögliche Fehlerquellen untersucht. Es wurde besonders die Beeinflussung der Kurven durch die " Fremdaktivität " aus dem Brustraum hervorgehoben. Beide angewandte Methoden unterlagen etwa im gleichen Maß den möglichen Fehlerquellen.

Ein sicheres artdiagnostisches Kriterium zur Differenzierung cerebro-vasculärer Erkrankungen von intracraniellen Raumforderungen war nicht nachweisbar.

Der große Wert der bei den eigenen Untersuchungen angewandten Methodik zur Bestimmung der cerebralen Zirkulationszeit lag in der den Patienten praktisch nicht belastenden Anwendbarkeit. Der zeitliche Aufwand war gering und ambulante Kontrolluntersuchungen möglich.

Aufgrund der eigenen Untersuchungen zur Berechnung der Hirndurchblutungszeit mit radioaktiven Substanzen war nur eine bedingte Auswertbarkeit der Ergebnisse nachweisbar, die routinemäßige klinische Anwendbarkeit noch eingeschränkt. Sie konnten die bisherigen, den Patienten noch stärker belastenden Untersuchungsmethoden, wie u.a. die cerebrale Angiographie und die sogenannte blutige Bestimmung der cerebralen Zirkulationszeit mittels radioaktiver Substanzen, noch nicht voll ersetzen.

Für die bei den eigenen Versuchen angewandten Methoden zur Bestimmung der cerebralen Zirkulationszeit mittels intravenös applizierter radioaktiver Substanzen bedarf es zur Eliminierung vermeidbarer Fehlerquellen noch einer weiteren Überprüfung und Verbesserung der technischen Durchführung.

X. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. BAGGIO, F., F. FERRARIS and E. MORGANDO
Die Bestimmung der Hirnkreislaufzeit des Menschen mit Radioisotopen.
Minerva Med., 55, 1807 (1964).
2. BELL, R. L. and G. J. HERTSCH
Radioisotope technique for determination of cerebral circulation time.
Int. J. Appl. Rad. Isotopes 11, 184 (1961).
3. BELL, R. L.
The determination of cerebral circulation time.
J. Nucl. Med. 3, 399-406 (1962).
4. BELL, R. L.
The average cerebral arterio-venous transit times using radiiodinated human serum albumin.
J. Nucl. Med. 5, 9-15 (1964).
5. BERGH, R. van den, C. PLETA und J. van HEES
Vergleichende Untersuchung der Wirksamkeit von 2 vasoaktiven Substanzen auf den Gehirnkreislauf mit Hilfe von Radioisotopen.
Geneesk. 20, 748-755 (1964).
6. BERNISMEIER, A. und K. SIEMONS
Zur Messung der Hirndurchblutung bei intracraniellen Hirnanomalien und deren Auswirkung auf den allgemeinen Kreislauf.
Z. Kreisla.-Forsch. 41, 845-854 (1952).

BERNSMEIER, A. und
K. SIEMONS

Die Messung der Hirndurchblutung
mit der Stickoxydulmethode.
Arch. ges. Physiol. 258, 149 (1953).

BETETA, E., P. SCHEINBERG,
O. M. REINMUTH, S. SHAFETY
und S. SHIMOJOYO

Simultaneous bilateral cerebral
blood flow and metabolism with
arteriographic correlation or
haemorrhage.
J. of Neurology and Psychiatry
28, 335 (1965).

BIRKMAYER, W., F. HAWLICZEK,
E. LANGNER und D. SEMANN

Zur Frage der cerebralen Radio-
angiographie.
Strahlentherapie 111, (1960).

BIRKMAYER, W.

Die Messung der cerebralen Durch-
blutung mit Radioangiographie.
Acta Neurochir. Suppl. VII,
186-189 (1961).

BIRKMAYER, W., F. HAWLICZEK
and D. SEMANN

Die cerebrale Nutrition und die
Möglichkeiten ihrer Beeinflussung.
Münch. Med. Wochenschrift 46,
2246-2248 (1962).

BIRKMAYER, W., D. SEMANN
und G. ZITA

Objektivierung des cerebralen
Nutritionseffektes.
Münch. Med. Wochenschrift 48,
241B-2413 (1965).

BLUMGART, H. L. und
S. WEISS

Studies on the velocity of blood
flow.
J. clin. Invest., 4, 1-13 (1927).

14. CRANE, M.G., J.E. HOLLOWAY,
R. ADAMS, I.C. WOODWARD and
G. REYNOLDS
The relative flow rates of red
cells and plasma. Peripheral and
central circulation studies in
the dog.
Int. J. Appl. Rad. Isotopes 7, 23-32
(1959).
15. EICHHORN, O.
Die Radioangiographie - eine kli-
nische Methode zur Messung der
Hirndurchblutung.
Wiener klin. Wschr. 71, 499-520
(1959).
16. EICHHORN, O.
Probleme der Therapie der Hirn-
durchblutungsschäden durch so ge-
nannte vasoaktive Substanzen.
Therapiewoche 10, 618 (1960).
17. EICHHORN, O.
Untersuchungen zur Regulation der
Hirndurchblutung.
Wiener Med. Wschr. 24, 539-540
(1966).
18. FEDORUK, S. und
W. FEINDEL
Measurement of brain circulation
time by radioactive iodinated
albumin.
Canadian J. of Surgery 2, 312-318
(1960).
19. FROWEIN, R.
Ergebnisse der funktionellen Angi-
ographie bei cerebralen Gefäßpro-
zessen und ihre Beziehungen zu
den klinischen Syndromen.
Acta radiol. (Stockh.) 46, 381-389
(1956).

- GIBBS, F.A. und
H. MAXWELL
Volume flow of blood through the
human brain.
A.M.A. Arch. Neurol. and Psychiatr.
57, 137 (1947).
- GOTTSTEIN, U.
Der Hirnkreislauf unter dem Ein-
fluß vasoaktiver Substanzen.
Einzeldarstellung aus der theore-
tischen und klinischen Medizin
Bd. 15. Hrsg.: H. Schaefer, Heidel-
berg: A. Hühig . 1962 .
- GOTTSTEIN, U.
Durchblutungsstörungen des Gehirns.
Therapiewoche 19, 922 (1963).
- GOTTSTEIN, U.
Physiologie und Pathophysiologie
des Hirnkreislaufes.
Med. Welt 15, (April 1965).
- HAWLICZEK, F., E. LANGNER
und D. SEMANN
Zur Frage der cerebralen Radio-
angiographie.
Strahlentherapie III, 280-285
(1960).
- HEDLUND, S. and G. NYLIN
Cerebral blood flow and circ-
ulation time studied with labelled
erythrocytes.
Arch. int. Pharmacodyn. 139,
503-511 (1962).
- HUNDESHAGEN, H.,
W. KAUFMANN, E. H. GRAUL,
T. SCHLITTER, E. REEB
und H. G. SCHOLTZE
Herz- und Lungenfunktionsdiagno-
stik mit Hilfe von J¹³¹ - Albumin.
Atompraxis 1960, S. 15-20.

27. HEDLUND, S., K. LJUNGGREN,
B. BERGGREN and
P. O. BRENDÉLL
Scintillation detectors for de-
termination of cerebral blood
flow.
Acta radiol. 2, 51-64 (1964).
28. HERRMANN, H. - D.
Messung der Hirndurchblutung
mit der Isotopenverdünnungsmetho-
de.
Acta Neurochir. 15, 193-201
(1966).
29. HORTON, E. G. and
Ph. C. JOHNSON
The application of radioisotopes
to the study of cerebral blood
flow, comparison of three methods.
Angiology 15, 70-74 (1964).
30. IGATA, A.
Radiocirculographie (RCG) und
Hirnarteriosklerose.
Nuclear Med. 2, 134-142 (1962).
31. INGVAR, D. H. und
N. A. LASSEN
Regional blood flow of the
cerebral cortex determined by
Krypton-85.
Acta Neurolog. Scand. 54, 325-338
(1962).
32. JOHNSON, Ph. C. Jr.
The application of radioisotopes
to the study of cerebral blood
flow using externally placed
detektors.
Angiology 15, 75-81 (1964).

4. KATSUKI, S., H. UZAWA,
K. TANAKA, K. FUKIYAMA,
M. FUJISHIMA und T. OMAE
Brain circulation studies by
external counting of intravenously
injected RISA.
Japanese Heart Journal 5, 127-139
(1964).
- KETY, S. und C. F. SCHMIDT
The determination of cerebral
blood flow in man by the use of
nitrous oxide in low concentra-
tion.
Amer. J. Physiol. 142, 53-66
(1945).
5. KETY, S.
Blood flow and metabolism of the
human brain in health and disease.
Tr. Coll. Physicians Philadelphia
18, 103 (1950).
6. LANG, E. K., E. C. HAHN
und T. J. LÜROTH
Arteriographic demonstration of
external-internal carotid
anastomoses and their correlation
to RISA-circulation studies.
Radiology 83, 632-639 (1964).
7. LASSEN, N. A. and O. MUNCK
The cerebral blood flow in man
determined by the use of radio-
active krypton.
Acta Physiol. Scand. 33, 30-49
(1955).
8. LASSEN, N. A.
Cerebral blood flow and oxygen
consumption in man determined by
the inert gas diffusion method.
Dissertation Copenhagen (1958).

39. LASSEN, N.A.,
K.HJEDT-RASMUSSEN,
S.C.SØRENSEN, E.SKINHJØJ,
S.CRONQUIST, B.BONFORSS,
E.ENG und D.H.INGVAR
Regional cerebral blood flow
in man determined by Krypton-85.
Neurol. (Minneap.) 13, 749-727
(1963).
40. LASSEN, N.A. und O.MUNCK
The cerebral blood flow in man
determined by the use of radio-
active krypton.
Acta physiol.Scand. 33, 30-49
(1963).
41. LAWRENCE, C. und
M.C.HENRY Jr.
Quantitative cerebral blood flow
determination.
Neurol.(Minneap.) 44, 785-793
(1964).
42. LEWIS, B.M., L.SOKOLOFF,
R.L.WECHSLER, W.B.WENTZ
und S.S.KETY
A method for the continuous
measurement of cerebral blood
flow in man by means of radio-
active krypton.
J.Clin.Invest. 39, 307-316
(1960).
43. LJUNGGREN, K., G.NYLIN,
B.BERGREN, S.HJERLUND
und O.REGNSTRÖM
Observations on the determination
of blood passage times in the
brain by means of radioactive
erythrocytes and externally
placed detectors.
Int.J.Appl.Rad.Isotopes 12,
53-59 (1961).
44. Mc AFEE, J.G., H.S.STERN,
H.N.WAGNER und T.MIGITA
Tc^{99m} pertechnetate for brain
scanning.
J.Nucl.Med. 5, 811-827 (1964).

5. MARX, P., F. MOTZKUS und
S.WENDE
Bestimmung des intracerebralen
Blutvolumenindex mit RISA.
Fortschr. Röntgenstr. 105,
107 - 108 (1966)
- MAXWELL, H. and E. L. GIBBS
Volume flow of blood through
the human brain.
Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)
57, 137-144 (1947)
- MONIZ, E.
Die cerebrale Arteriographie
und Phlebographie.
Ergänzungsband zum "Handbuch
der Neurologie", II, Berlin :
Springer 1940.
8. NIELS, G., S. HEDLUND
und O. REGNSTRÖM
Cerebral blood flow determined
by saturation and desaturation
with krypton - 85.
Circulation Research 16, (1965)
9. NYLIN, G.
Zirkulationsstudien mit radio-
aktiven Substanzen.
Münch. Med. Wschr. 97, (1955).
10. NYLIN, G.
Zur Messung der Hirndurch-
blutung mit radioaktiven
Isotopen (Thorium B).
Acta Neurochir. Suppl. III,
261-265 (1955).
11. NYLIN, G., S. HEDLUND
und O. REGNSTRÖM
Cerebral circulation studied
with labelled red cells in
healthy males.
Acta Radiol. 55, 281-304
(1962).

52. OLDENDORF, W.H.
und M. KITANO
Measurement of the mean transit time of cerebral circulation by external detection of an intravenously injected radioisotope. J.Nucl.Med. 3, 382-398 (1962).
53. OLDENDORF, W.H.
Measuring brain blood flow with radioisotopes.
Nucleonics 21, 87-90 (1963).
54. OLDENDORF, W.H.
und M. KITANO
Clinical measurement of brain uptake of radioisotope. Neurol. 2, 574-585 (1963).
55. OLDENDORF, W.H.
und M. KITANO
Isotope study of brain blood turnover in vascular disease. Arch. of Neurol. 12, 30-88, (1965).
56. REIN, H. und
M. SCHNEIDER
Einführung in die Physiologie des Menschen.
11. Auflage, Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer (1955).
57. ROWLANDS, S.
Differential circulation times. J.Exp.Med.Sci. 3, 77-80 (1959).
58. SAPIRSTEIN, L.A.
Determination of the blood flow to hand with radiopotassium. Federat.Proc. 17, 141 (1957).
59. SAPIRSTEIN, L.A.
Measurement of the cephalic and cerebral blood flow fractions of the cardiac output in man. J.Clin.Invest. 7, 1429-1435 (1962).

SCHARER, E., W. STRÖTTGES
und G. HAGEMANN

Studien zur Erfassung der Hirn-
durchblutung mit J-¹³¹ markiertem
Serum-Albumin.
Fortschr. Röntgenstrahlen 100,
262-267 (1964).

STEPHEN, W. und
THOMPSON, S. W.

A radioisotope method for studying
cerebral circulation.
Arch. Neurol. 2, 580-589 (1961).

THOMPSON, S. W.

Cerebral blood flow assessment
with a radioisotope method.
Arch. Neurol. 10, 12-20 (1964).

SZANTÓ, J. und
F. GALLYAS

Untersuchungen der Hirndurchblu-
tung mit einer Isotopen-Dilutions-
methode am Menschen.
Arch. für Psych. und Ztschr. für die
gesamte Neurol. 206, 761-772 (1965).

TÖNNIS, W. und
W. SCHIEFER

Zirkulationsstörungen des Gehirns
im Serienangiogramm.
Berlin-Göttingen-Heidelberg:
Springer (1959).

VOGELSANG, H.

Die Bestimmung der Durchflußge-
schwindigkeit im Carotisangiogramm
und deren diagnostische Bedeutung
bei cerebralen Gefäßerkrankungen.
Nervenarzt 35, Nr. 1 (1964).

VETTER, H. und
N. VEALL

Radioisotopen-Technik in der kli-
nischen Forschung und Diagnostik.
München-Berlin: Urban & Schwarzen-
berg (1960).

67. WILCKE, O. Eine einfache Methode zur Bestimmung der Hirndurchblutung mit Radioisotopen. Naturwissenschaften 50, 618-619 (1963).
68. WILCKE, O. und H. ZEH Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Bestimmung der Zirkulationszeit des Hirns mit radioaktiven Substanzen. Zbl. Neurochir. 23, 145-152 (1963).
69. WILCKE, O. Ergebnisse der Behandlung cerebraler Durchblutungsstörungen mit Cinnarizin. Med. Welt 17, 1472-1477 (1966).
70. WILCKE, O. Isotopendiagnostik in der Neurochirurgie. Wien-New York: Springer (1966).
71. WOLF, G. und H. L. BLUMGART The cerebral circulation. Arch. Neurol., Psychiatr. 21, 795 (1929).
72. WÖRINGER, E., A. LANGS, J. P. BRAUN und BAUMGARTNER, J. Etude serio - angiographique de la dynamique circulatoire de cerveau: Acta radiol. (Stockh.) 46, 357-363 (1956).
73. ZITA, G., F. HAWLICZEK und G. KITTINGER Cerebrale Durchblutungsmessung mit Hilfe von J-¹³¹ markiertem Humanserumalbumin vor und nach Ganglion - stellatum Blockade. Z. f. Laryngol., Rhino., Otologie und Grenzgebiete 43, 167-176 (1964).

Lebenslauf

Am 13.V. 1935 wurde ich , Klaus Tornow , als zweites Kind des
Facharztes für innere Krankheiten Dr.med. Hans - Otto Tornow
und seiner Ehefrau Ellen Tornow , geb. Sonnenberg , in Lucken-
walde / Mark geboren.

Am Juni 1954 bestand ich mein Abitur in Luckenwalde und im
November 1954 das für die Bundesrepublik erforderliche Nachabi-
tur in Freiburg / Br.

Im Wintersemester 1954 / 55 begann ich mit dem Studium der
Medizin in Freiburg / Br. Nach dem dort im Frühjahr 1957 ab-
gelegten Physikum setzte ich mein Studium in Kiel und später
an der Freien Universität in Berlin fort. Im Sommersemester 1959
kehrte ich nach Freiburg / Br. zurück und bestand dort im Mai
1960 mein medizinisches Staatsexamen mit der Note " gut " .

Im September 1962 erhielt ich die ärztliche Bestattungsurkunde.
Meine neurologisch - psychiatrische Facharztausbildung begann
am 1. November 1962 am Städt. Krankenhaus Berlin - Tempelhof,
die ich , bei tropenmedizinischer Vorbildung , im Jahre 1963
für neun Monate unterbrach. In dieser Zeit war ich für das
Bundeswirtschaftsministerium in Ost - und Zentralafrika ärzt-
lich tätig.

Am 1.I. 1964 setzte ich meine neurologische Ausbildung am
Städt. Krankenhaus Berlin - Tempelhof fort.

Vom 1. VII. 1964 bis zum 31.I. 1965 war ich in der Neuroradio-
logischen Abteilung des Strahleninstitutes der Freien Univer-
sität Berlin tätig.

Vom 1. II. 1965 bis zum 30. VI. 1966 absolvierte ich die für
die Facharztausbildung erforderliche psychiatrische Zeit in
der Neuropsychiatrischen Klinik , Waldhausklinik , Berlin -

Nikolassee.

Seit dem 1. X. 1966 bin ich als Neuroradiologe der Neurochirurgischen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik in Heidelberg beschäftigt.

